

WO0204401A1: PROCESS FOR THE PREPARATION OF ?-AMINO ALCOHOLS IN
SYN CONFIGURATION[French]

Derwent Title: Preparation of beta-aminoalcohol having syn-stereo configuration comprises reacting alpha-aminocarbonyl compound of racemic acid with hydrogen supplying compound in presence of base or transitional metal compound [Derwent Record]

Country:

Kind: WO World Intellectual Property Organization (WIPO)

A1 Publ. of the Int. Appl. with Int. search report i

Inventor: INOUE, Tsutomu; c/o Odawara Research Center, Nippon Soda Co., Ltd., 345, Takada, Odawara-shi, Kanagawa 250-0216, Japan

KATAYAMA, Eiji; c/o Odawara Research Center, Nippon Soda Co., Ltd., 345, Takada, Odawara-shi, Kanagawa 250-0216, Japan

OOKA, Hirohito; c/o Odawara Research Center, Nippon Soda Co., Ltd., 345, Takada, Odawara-shi, Kanagawa 250-0216, Japan

SATO, Daisuke; c/o Odawara Research Center, Nippon Soda Co., Ltd., 345, Takada, Odawara-shi, Kanagawa 250-0280, Japan

Assignee: NIPPON SODA CO., LTD., 2-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-
Published / Filed: 2002-01-17 / 2001-07-09

Application Number: WO2001JP0005941

Priority Number: 2000-07-10 JP2000000208664

Abstract: A process for the preparation of ?-amino alcohols in syn configuration as represented by the general formula (2): $RaC^*H(OH)-C^*H(Rb)-Rc$ [wherein Ra and Rc are each optionally substituted alkyl or the like; Rb is a group selected from among those represented by the formulae (3) to (6): (3) $R1CO(R2)N-$, (4) $R1CO(R1'CO)N-$, (5) $R1SO2(R2)N-$, and (6) $R1R2N-$ (wherein $R1$, $R1'$, and $R2$ are each optionally substituted alkyl or the like); and C^* represents an asymmetric carbon atom], which comprises reacting an α -aminocarbonyl compound of the general formula (1): $Ra-CO-CH(Rb)-Rc$ with hydrogen or a hydrogen donor in the presence of a transition metal compound and a base. [French]
[Japanese]

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 1 月 17 日 (17.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/04401 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 213/00, 215/08, 231/18, 233/18, 233/73, C07B 61/00, C07D 209/48, 333/20, 401/06, 405/06, 413/06, 403/06, 409/06, 417/06, 235/16, 263/30, 207/335, 307/52, 213/40, 277/24, 231/12, B01J 31/34 // C07M 7:00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/05941
- (22) 国際出願日: 2001 年 7 月 9 日 (09.07.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-208664 2000 年 7 月 10 日 (10.07.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本曹達株式会社 (NIPPON SODA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 井上 勉 (INOUE, Tsutomu) [JP/JP]. 片山栄治 (KATAYAMA, Eiji) [JP/JP]. 大岡浩仁 (OOKA, Hirohito) [JP/JP]; 〒250-0216 神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP). 佐藤大祐 (SATO, Daisuke) [JP/JP]; 〒250-0280 神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 東海裕作, 外 (TOKAI, Yusaku et al.); 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): CN, IN, JP, KR, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF β -AMINO ALCOHOLS IN SYN CONFIGURATION(54) 発明の名称: シン立体配置を有する β -アミノアルコール類の製造方法

(57) Abstract: A process for the preparation of β -amino alcohols in syn configuration as represented by the general formula (2): $R_aC^*H(OH)-C^*H(R_b)-R_c$ [wherein R_a and R_c are each optionally substituted alkyl or the like; R_b is a group selected from among those represented by the formulae (3) to (6): (3) $R^1CO(R^2)N-$, (4) $R^1CO(R^1CO)N-$, (5) $R^1SO_2(R^2)N-$, and (6) R^1R^2N- (wherein R^1 , R^1' , and R^2 are each optionally substituted alkyl or the like); and C^* represents an asymmetric carbon atom], which comprises reacting an α -aminocarbonyl compound of the general formula (1): $R_a-CO-CH(R_b)-R_c$ with hydrogen or a hydrogen donor in the presence of a transition metal compound and a base.

(57) 要約:

本発明は、一般式 (1) $R_a-CO-CH(R_b)-R_c$ (但し、 R_a , R_c は置換可能なアルキル基等を表し、 R_b は (3) ~ (6) から選ばれる。

(3) $R^1CO(R^2)N-$, (4) $R^1CO(R^1CO)N-$, (5) $R^1SO_2(R^2)N-$, (6) R^1R^2N- (R^1 , R^1' , R^2 は置換可能なアルキル基等を表す。)) で表される α -アミノカルボニル化合物類を遷移金属化合物及び塩基の存在下水素又は水素供与物と作用させ、一般式 (2) $R_a-C^*H(OH)-C^*H(R_b)-R_c$ (R_a , R_b , R_c は前記と同じ意味を表し、 C^* は不斉炭素原子を表す。) で表されるシン立体配置を有する β -アミノアルコールを製造する方法である。

WO 02/04401 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

シン立体配置を有する β -アミノアルコール類の製造方法

技術分野：

本発明は、ラセミ体の α -アミノカルボニル化合物を出発原料として、医薬農薬の合成中間体として有用なシン立体配置を有する β -アミノアルコール類を、高収率かつ、高ジアステレオ選択的、さらに高エナンチオ選択的に製造する技術に関する。

背景技術：

本発明は入手容易なラセミ体の α -アミノカルボニル化合物を出発原料として、シン立体配置を有する光学活性 β -アミノアルコール類の実用的製造法を提供することを目的とするものである。

光学活性 β -アミノアルコール類を製造する方法としては以下の方法が知られている。

① α -（置換アミノ）アルデヒドと金属試薬との反応による方法

特開昭50-137911 * (anti/sin=4.3~2.5/1)

J. Org. Chem., 55, 1439 (1990).

②光学活性 α -アミノケトンのジアステレオ選択的還元による方法

Tetrahedron. Lett., 35, 547 (1994)

③光学活性 α -アルコキシミンのジアステレオ選択的還元による方法

J. Chem. Soc. Chem. Commun., 746 (1987)

④ α -アミノ- β -ケト酸のジアステレオ選択的水素化による方法

J. Am. Chem. Soc., 111, 9134 (1989)

J. Am. Chem. Soc., 115, 144 (1993)

⑤ケトオキシムの不斉還元

特開平10-45688

上述した従来法のうち、①、⑤の方法はアンチ異性体の生成率が高く、一般的なシン異性体の製造には適さない。②、③の方法は、あらかじめ光学活性体の原料を製造しておかねばならず煩雑であり、④の方法は、分子内にカルボキシル基のような官能基を含む基質に対しては、高いジアステレオ選択

性で光学活性アミノアルコールを製造することが可能であるが、分子中にその様な官能基をもたない単純アミノアルコール類の光学活性体を製造することは困難である。

又、水素化触媒を用いてカルボニル化合物からアルコールを得る方法は知られているが(J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 2675-2676)、 α -アミノカルボニル化合物より β -アミノアルコール類が得られるかどうかは知られておらず、また、どのような条件でシン異性体もしくはアンチ異性体が有利に生成するかは不明であった。

このため、従来よりラセミ体を原料として、シン立体配置を有する β -アミノアルコール類を製造するための、一般性の高い、高収率かつ高選択的な製造方法の開発が望まれていた。

なお、本発明において、ジアステレオ異性体の一方を意味するシン異性体（シン立体配置を有する化合物）とは、炭素鎖を主鎖としてジグザグに左右方向に置いた場合に、その上下方向にそれぞれ置換するアミノ基とヒドロキシル基が同じ面を向くような立体配置を有するものをいう。

発明の開示：

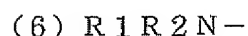
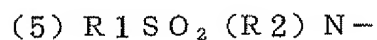
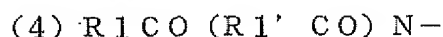
発明者らは、シン異性体を優位に合成するための条件を鋭意研究した結果、アミノ基の置換基がジアステレオ選択性に大きな影響を与えることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、下記一般式（1）



〔式中、 R_a 、 R_c は、同一又は相異なって、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリーロキシ基をそれぞれ表す。

R_b は、下記の一般式（3）、（4）、（5）、（6）のいずれかの基を表す。

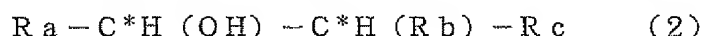


（ここで、 R_1 、 R_1' 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよい

シクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルコキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールオキシ基をそれぞれ表し、又、R 1とR 2若しくはR 1とR 1' は結合して、5～8員の含窒素ヘテロ環を形成してもよい。

ただし、R 2が水素原子の場合は、R 1はアルコキシ基、シクロアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基ではない。))

で表されるラセミ体の α -アミノカルボニル化合物類に遷移金属化合物及び塩基の存在下に水素あるいは水素を供与する化合物を作用させることを特徴とする、下記一般式(2)

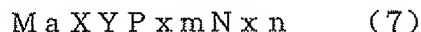


(式中、R a、R b及びR cは前記と同じ意味を表し、C*は不斉炭素原子を表す。)

で表されるシン立体配置を有する β -アミノアルコール類を製造する方法である。

本発明のシン立体配置を有する β -アミノアルコール類の製造法において、前記遷移金属化合物は均一系水素化触媒であるのが好ましい。

前記均一系水素化触媒は、より好ましくは、下記一般式(7)



(式中、M aは、第VIII族金属原子を表し、X、Yは、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、水酸基又はアルコキシ基を表し、P xは、ホスフィン配位子を表し、N xは、アミン配位子を表し、m、nは0又は1～4の整数を表す。)で表される遷移金属化合物である。

また、本発明のシン立体配置を有する β -アミノアルコール類の製造法において、前記塩基としては、下記一般式(8)



(式中、M bは、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表し、Zは、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、メルカプト基、芳香族基、又はCO₂基を表し、m'、n'は1～3の整数を表す。)で表される化合物であるのが好ましい。

また、本発明において光学活性遷移金属化合物を用いることにより、シン立体配置を有する光学活性 β -アミノアルコールを得ることができる。光学活性遷移金属化合物としては、

一般式(7)中の P_x および N_x が共に光学活性であるか、もしくはどちらか一方が光学活性である光学活性遷移金属化合物を用いることができる。

また、本発明においては、光学不活性遷移金属化合物を用いることにより、シン立体配置を有するラセミ体の β -アミノアルコールを得ることができる。光学不活性遷移金属錯体としては、一般式(7)中の P_x および N_x が共に光学不活性である光学不活性遷移金属錯体を用いることができる。 P_x および N_x が共に光学不活性であるというのは、これらの配位子がラセミ体である場合、あるいは不斉中心を持たない配位子である場合のことをいう。

本発明によれば、医薬農薬の合成中間体として有用なシン立体配置を有する前記一般式(2)で表されるシン立体配置を有する光学活性 β -アミノアルコール類を、高選択的かつ高収率に製造することができる。

以下、本発明を詳細に説明する。本発明は、上述したように前記一般式(1)で表される α -アミノカルボニル化合物類に、遷移金属化合物及び塩基の存在下に、水素または水素を供与する化合物を作用させることを特徴とする、前記一般式(2)で表されるシン立体配置を有する β -アミノアルコール類の製造方法である。

本発明の原料化合物は、下記一般式(1)で表わされる化合物である。



式中、 R_a 、 R_c は、同一又は相異なって、置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐のアルキル基、置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐のアルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基をそれぞれ表す。

前記一般式(1)において、 R_a 、 R_c の置換基を有していてもよい(直鎖もしくは分岐のアルキル基、直鎖もしくは分岐のアルケニル基、シクロアルキル基、アラルキル基又はアリール基)の置換基としては、本反応を阻害することのない置換基であれば、その置換位置、置換基の種類、置換基の数等に特に制限はない。

かかる置換基としては、例えば、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等のアルキル基、

メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ基等のアルコキシ基、

メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンゼン環の任意の位置に置換基を有していてもよいフェニル基、ナフタレン環の任意の位置に置換基を有していてもよい、1-ナフチル、2-ナフチル基等のナフチル基、

フラン、ピラン、ジオキサラン、ジオキサソラン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、キノリン等の複素環の基（これらの基は、任意の位置に置換基を有していてもよい）、及び、

フッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子等を挙げることができる。

前記置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐のアルキル基のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、オクタデシル、イコシル基等の炭素数1~20のアルキル基を例示することができる。

前記置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐のアルケニル基のアルケニル基としては、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-イソプロペニル、1-ブテニル、1-イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセン等の炭素数2~20のアルケニル基を例示することができる。

前記置換基を有していてもよいシクロアルキル基のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3~8のシクロアルキル基を挙げることができる。

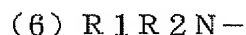
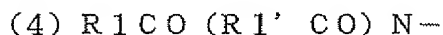
前記置換基を有していてもよいアラルキル基のアラルキル基としては、例えば、ベンジル、 α -メチルベンジル、 α , α -ジメチルベンジル、 α -エチルベンジル基等の炭素数7~20のアラルキル基を挙げることができる。

前記置換基を有していてもよいアリール基のアリール基としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等の芳香族炭化水素基、

フラニル、ピラニル、ジオキサニル等の含酸素複素環基、
チエニル等の含イオウ複素環基、

ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、
チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラダジル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、
ベンツピラゾリル、ペンゾチアゾリル、キノリル、アントラニル、インドリル、フェナント
リニル等の飽和若しくは不飽和の含窒素複素環基を例示することができる。

R bは下記一般式(3)、(4)、(5)、(6)のいずれかの基を表す。



ここで、R 1、R 1' 及びR 2は、同一又は相異なって、水素原子、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルコキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールオキシ基をそれぞれ表し、又、R 1とR 2若しくはR 1とR 1' は結合して、5～8員の含窒素ヘテロ環を形成してもよい。

ただし、R 2が水素原子の場合は、R 1はアルコキシ基、シクロアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基ではない。

R 2が水素原子で、かつR 1がアルコキシ基もしくはシクロアルコキシ基もしくはアリールオキシ基もしくはアラルキルオキシ基の場合は、本発明の目的化合物ではないアンチ立体配置を有するβ-アミノアルコールが優位に生成するからである。

R bが一般式(3) R 1 CO (R 2) N-の場合において、特にR 1、R 2が、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルコキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールオキシ基である場合、又は、R 1とR 2が結合して、5～8員の含窒素へ

テロ環を形成している場合には、シン立体異性体の選択性が高く好ましい。

前記R bにおけるR 1、R 1' 及びR 2として、具体的には、水素原子、

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル等の炭素数1～10のアルキル基、

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3～8のシクロアルキル基、

フェニル基、2-メチルフェニル、2-エチルフェニル、2-イソプロピルフェニル、2-tert-ブチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-クロロフェニル、2-ビニルフェニル、3-メチルフェニル、3-エチルフェニル、3-イソプロピルフェニル、3-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、3-ビニルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-ビニルフェニル、クメンル、メシチル、キシリル基、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、インデニル基等の置換基を有していてもよいアリール基、

ベンジル、4-クロロベンジル、 α -メチルベンジル基等の置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基、

ビニル、アリル、クロチル基等の炭素数2～10のアルケニル基、

メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、t-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ等の炭素数1～10のアルコキシ基または炭素数3～8のシクロアルコキシ基を例示することができる。

フェノキシ基、2-メチルフェノキシ、2-エチルフェノキシ、2-イソプロピルフェノキシ、2-tert-ブチルフェノキシ、2-メトキシフェノキシ、2-クロロフェノキシ、2-ビニルフェノキシ、3-メチルフェノキシ、3-エチルフェノキシ、3-イソプロピルフェノキシ、3-メトキシフェノキシ、3-クロロフェノキシ、3-ビニルフェノキシ、4-メチルフェノキシ、4-エチルフェノキシ、4-イソプロピルフェノキシ、4-tert-ブチルフェノキシ、4-ビニルフェノキシ、1-ナフトキシ、2-ナフトキシ等のアリールオキシ基、ベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、 α -メチルベンジルオキシ基等アラルキル

オキシ基等の置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキルオキシ基等を例示することができる。

R¹とR^{1'}又はR¹とR²が結合して、含窒素ヘテロ環を形成する場合の複素環の例としては、スクシンイミド、マレイイミド、フタルイミド、1,2-シクロヘキサンカルボキサミド、2,4,6-トリオキソピペリジン、 α -ピリドン等のイミド類等を挙げることができる。

より具体的なR^bとして、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、4-メチルベンゾイルアミノ、2-クロロベンゾイルアミノ、3-メトキシベンゾイルアミノ、2-クロロ-4-メトキシベンゾイルアミノ基等のアシルアミノ基、

ジアセチルアミノ、ジベンゾイルアミノ基等のジアシルアミノ基、

N-アセチルN-メチルアミノ、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノ、N-ベンゾイル-N-エチルアミノ、N-アセチル-N-ベンジルアミノ、N-ベンゾイル-N-ベンジルアミノ、4-メチルベンゾイルメチルアミノ基等のN-アルキルN-アシルアミノ基、

N-アセチル-N-フェニルアミノ、N-アセチル-N-4-メチルフェニルアミノ、N-アセチル-N-2-クロルフェニルアミノ、N-アセチル-N-2,4-ジクロルフェニルアミノ、N-ベンジル-N-フェニルアミノ、N-ベンジル-N-4-メチルフェニルアミノ、N-ベンジル-N-2-クロルフェニルアミノ、N-ベンジル-N-2,4-ジクロルフェニルアミノ基等のN-アリール-N-アシルアミノ基、

N-メトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-メトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-プロポキシカルボニル-N-プロピルアミノ、N-イソプロポキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-tert-ブトキシカルボニル-N-ブトキシアミノ基等のN-アルコキシカルボニル-N-アルキルアミノ基、

N-メトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-メトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-プロポキシカルボニル-N-プロピルアミノ、N-イソプロポキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-tert-ブトキシカル

ボニル-N-メチルアミノ基、N-tert-ブトキシカルボニル-N-ブトキシアミノ基、等のN-アルコキシカルボニル-N-アルキルアミノ基、

N-メトキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-プロポキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-イソプロポキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-ブトキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-tert-ブトキシカルボニル-N-フェニルアミノ基等のN-アルコキシカルボニル-N-アリールアミノ基、

N-メチル-メチルスルホニルアミノ、N-エチル-メチルスルホニルアミノ、N-プロピル-メチルスルホニルアミノ、N-イソプロピル-メチルスルホニルアミノ、N-ベンジル-メチルスルホニルアミノ、N-ブチル-メチルスルホニルアミノ、N-メチル-エチルスルホニルアミノ、N-エチル-エチルスルホニルアミノ、N-メチル-プロピルスルホニルアミノ、N-エチル-プロピルスルホニルアミノ、N-メチル-イソプロピルスルホニルアミノ、N-エチル-イソプロピルスルホニルアミノ、N-メチル-ブチルスルホニルアミノ、N-エチル-ブチルスルホニルアミノ、N-メチル-tert-ブチルスルホニルアミノ、N-エチル-tert-ブチルスルホニルアミノ、N-メチル-フェニルスルホニルアミノ、N-エチル-フェニルスルホニルアミノ、N-ベンジル-フェニルスルホニルアミノ、N-メチル-4-メチルフェニルスルホニルアミノ、N-ベンジル-4-メチルフェニルスルホニルアミノ、N-エチル-2-クロロフェニルスルホニルアミノ、N-メチル-2, 4-ジクロロフェニルスルホニルアミノ基等のN-アルキル-アルキルスルホニルアミノ基またはN-アルキル-置換フェニルスルホニルアミノ基、

N-フェニル-メチルスルホニルアミノ、N-フェニル-エチルスルホニルアミノ、N-フェニル-プロピルスルホニルアミノ、N-フェニル-イソプロピルスルホニルアミノ、N-フェニル-ブチルスルホニルアミノ、N-フェニル-tert-ブチルスルホニルアミノ、N-フェニル-フェニルスルホニルアミノ、N-フェニル-4-メチルフェニルスルホニルアミノ、N-フェニル-2-クロロフェニルスルホニルアミノ、N-フェニル-2, 4-ジクロロフェニルスルホニルアミノ基等のN-アリール-アルキルスルホニルアミノ基またはN-アリール-置換フェニルスルホニルアミノ基、

スクシンイミドイル基、マレイミドイル基、フタルイミドイル基、3-メチルフタルイミドイル基、4-メチルフタルイミドイル基、4-n-ブチルフタルイミドイル基、4-クロロ

フタルイミドイル基、テトラメチルフタルイミドイル基、1, 2-シクロヘキサンカルボキサミドイル基、2, 4, 6-トリオキソピペリジン-1-イル基、 α -ピリドン-1-イル基等のイミド基等を挙げる事ができる。

本発明で使用する遷移金属化合物は、均一系水素化触媒であるのが好ましい。かかる均一系水素化触媒としては、例えば、Ru, Rh, Ir, Pt等の周期律表第VIII族元素の遷移金属の錯体が好ましい。これらの遷移金属化合物は、例えば、Angew. Chem. Int. Ed., 37, 1703 (1998)等に記載の方法で合成、入手することができる。

前記遷移金属化合物は、一般式(7)で表される遷移金属錯体であるのがより好ましい。



式中、Maは、第VIII族金属原子を表し、X, Yは、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、P_xは、ホスフィン配位子を表し、N_xは、アミン配位子を表し、m, nはそれぞれ0又は1~4の整数を表す。

前記一般式(6)中、Maは、Ru, Rh, Ir, Ptなどの第VIII族金属を表す。これらの内、錯体の安定性、入手容易性の点からRuの錯体が特に好ましい。

前記一般式(6)中、X, Yは、同一若しくは相異なって、水素原子、フッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子、カルボキシル基、水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基等のアルコキシ基などのアニオンを表す。

前記ホスフィン配位子であるP_xとしては、例えば、一般式P R_AR_BR_Cで表されるリンの単座配位子やR_DR_EP-W-P R_FR_Gで表されるリンの2座配位子等を挙げる事ができる。

前記一般式P R_AR_BR_Cにおいて、R_A, R_B, R_Cは、同一又は相異なって、アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基又はシクロアルキル基等を表し、また、R_A, R_B, R_Cの内、二つが一緒になって、置換基を有していてもよい脂環式基を形成してもよい。

前記R_A, R_B, R_Cのうち少なくとも一つの基が光学活性であるか、あるいは三つとも異なる置換基である場合には一般式P R_AR_BR_Cは光学活性である。またR_A, R_B, R_Cのいずれも光学不活性基であり、かつ少なくとも2つが同一の場合には、一般式P R_AR_BR_Cは光学不活性である。

前記一般式R_DR_EP-W-P R_FR_Gにおいて、R_D, R_E, R_F, R_Gは、同一又は相異

なって、アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基又はシクロアルキル基を表し、また、 R_D と R_E あるいは R_F と R_G が一緒になって置換基を有していてもよい脂環式基を形成してもよい。 W は、炭素数1～5の炭化水素基、シクロ炭化水素基、アリール基又は不飽和炭化水素基等を表す。

前記一般式 $PR_AR_BR_C$ で表される単座ホスフィン配位子の例としては、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ(p-トリル)ホスフィン、ジフェニルメチルホスフィン、ジメチルフェニルホスフィン、イソプロピルメチルホスフィン、シクロヘキシル(O-アニル)メチルホスフィン、1-[2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルメチルエーテル、2-(ジフェニルホスフィノ)-2'-メトキシ-1, 1'-ビナフチル等の3級ホスフィンが好適なものとして挙げることができる。さらに、 R_A 、 R_B 、 R_C が三種とも異なる置換基からなるホスフィン配位子を用いることもできる。

前記一般式 $R_DR_EP-W-PR_FR_G$ で表されるラセミあるいは光学活性の2座ホスフィン配位子の例としては、ビスジフェニルホスフィノメタン、ビスジフェニルホスフィノエタン、ビスジフェニルホスフィノプロパン、ビスジフェニルホスフィノブタン、ビスジメチルホスフィノエタン、ビスジメチルホスフィノプロパンなどの2座配位の3級ホスフィン化合物等を好適なものとして挙げることができる。

さらに、入手可能な2座ホスフィン配位子として、例えば、BINAP: 2, 2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、BINAPのナフチル環にアルキル基やアリール基置換基をもつBINAP誘導体、例えば、 H_8 BINAP、BINAP等のリン原子に結合するベンゼン環にアルキル基等の置換基を1～5個有するBINAP誘導体、例えば、Xylxyl-BINAP: 2, 2'-ビス-(ジ-3, 5-キシリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、さらにBICHEP: 2, 2'-ビス-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-6, 6'-ジメチル-1, 1'-ビフェニル、BPPFA: 1-[1', 2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジアミン、CHIRAPHOS: 2, 3-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ブタン、CYCPHOS: 1-シクロヘキシル-1, 2-ビス-(ジフェニルホスフィノ)エタン、DEGPHOS: 1-置換-3, 4-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ピロリジン、DIOP: 2, 3-O-イソプロピリデン-2, 3-ジヒドロキシ-1, 4-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ブタン、DIPAMP: 1,

2-ビス [(O-メトキシフェニル) フェニルホスフィノ] エタン、DuPHOS : (置換-1, 2-ビス (ホスホラノ) ベンゼン)、NORPHOS : 5, 6-ビス- (ジフェニルホスフィノ) -2-ノルボルネン、PNNP : N, N'-ビス- (ジフェニルホスフィノ) -N, N'-ビス [1-フェニルエチル] エチレンジアミン、PROPHOS : 1, 2-ビス- (ジフェニルホスフィノ) プロパン、SKEWPHOS : 2, 4-ビス- (ジフェニルホスフィノ) ペンタン等を挙げることができる。また、フッ素置換基をもつBINAP誘導体等を用いることもできる。もちろん、この発明に用いることのできるホスフィン配位子は、安定して金属錯体を形成し得るものであれば、これらに何ら限定されるものではない。

アミン配位子である N_x としては、一般式 $NR_HR_IR_J$ で表される窒素の単座配位子や一般式 $R_KR_LN-X-NR_MR_N$ で表されるジアミン配位子等を挙げることができる。

前記一般式 $NR_HR_IR_J$ において、 R_H 、 R_I 、 R_J は、同一又は相異なって、水素、アルキル基、アリール基、不飽和炭化水素基を表し、 R_H 、 R_I 、 R_J の内、二つが一緒になって置換基を有していてもよい脂環式基を形成してもよい。また、 R_H 、 R_I 、 R_J の少なくともひとつが光学活性基であってもよい。

前記一般式 $R_KR_LN-X-NR_MR_N$ において、 R_K 、 R_L 、 R_M 、 R_N は、同一又は相異なって、水素、アルキル基、アリール基又は不飽和炭化水素基を表し、 R_K と R_L あるいは R_M と R_N が一緒になって置換基を有していてもよい脂環式基を形成してもよい。

X は、炭素数1～5のアルキル基、シクロアルキル基、アリール基又は不飽和炭化水素基等を表す。

前記一般式 $NR_HR_IR_J$ で表されるモノアミン配位子としては、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジヘキシルアミン、ジシクロペンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、ジフェニルアミン、フェニルエチルアミン、プロリン、ピペリジンなどのモノアミン化合物を例示することができる。さらに、光学活性モノアミン配位子としては、光学活性フェニルエチルミン、ナフチルエチルアミン、シクロヘキシルアミン、シクロヘプチルエチレンジアミン等の光学活性モノアミン化合物を例示することができる。

前記一般式 $R_KR_LN-X-NR_MR_N$ で表されるジアミン配位子としては、メチレンジアミン、エチレンジアミン、1, 2-ジアミノプロパン、プロピレンジアミン、1, 3-ジアミ

ノプロパン、1, 4-ジアミノブタン、2, 3-ジアミノブタン、1, 2-シクロペンタンジアミン、1, 2-シクロヘキサレンジアミン、N-メチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、o-フェニレンジアミン、p-フェニレンジアミンなどが例示される。

また、光学活性ジアミン配位子としては、光学活性1, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1, 2-シクロヘキサレンジアミン、1, 2-シクロヘプタンジアミン、2, 3-ジメチルブタンジアミン、1-メチル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-メチル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-ベンジル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-メチル-2, 2-ジナフチルエチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジナフチルエチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジナフチルエチレンジアミン等を例示することができる。

光学活性ジアミン化合物は例示した光学活性ジアミン誘導体に限るものではなく、更に光学活性なプロパンジアミン、ブタンジアミン、フェニレンジアミン、シクロヘキサレンジアミン誘導体等も用いる事ができる。この発明に用いることのできるアミン配位子は、安定して金属錯体を形成し得るものであれば、これらに何ら限定されるものではない。

前記本発明において、上記均一系水素化触媒の使用量は、反応基質の種類、反応容器や経済性等によって異なるが、反応基質であるカルボニル化合物に対して、通常、モル比1/100~1/10,000,000、好ましくは、1/200~1/100,000の範囲である。

また、本発明に用いられる塩基は、一般式(8)で表される化合物であり、



式中、M^bはアルカリ金属又はアルカリ土類金属を表し、

Zは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等の炭素数1~6のアルコキシ基、フェニル、ナフチル等のアリール基、

またはヒドロキシ基、メルカプト基、CO₃基を表し、

m' 、 n' は1～3の整数を表す。

かかる塩基としては、 KOH 、 KOCH_3 、 $\text{KOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 KC_{10}H_8 、 NaOH 、 NaOCH_3 、 LiOH 、 LiOCH_3 、 $\text{LiOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Mg}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ 、 NaSH 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等を例示することができる。また、本発明においては、4級アンモニウム塩も塩基として同様に用いることができる。

上記の塩基の使用量は、第VIII族遷移金属錯体に対して、通常、0.5～100当量であり、好ましくは2～40当量である。

反応は、基質である前記一般式(1)で表される α -アミノカルボニル化合物を不活性溶媒に溶解し、所定量の遷移金属錯体及び塩基の存在下に、水素または水素を供与する化合物を作用させることにより行われる。

反応に用いることのできる溶媒としては、不活性で反応原料(基質)及び触媒系を可溶化するものであれば、特に制限はない。かかる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ペンタン、ヘキサン、オクタンなどの脂肪族炭化水素、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などの含ハロゲン炭化水素、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコールなどのアルコール類、アセトニトリル、DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、N-メチルピロリドン、ピリジン、DMSO(ジメチルスルホキシド)等のヘテロ原子を含む有機溶媒を挙げることができる。

上記したもの内、本発明においては、生成物がアルコールであることからアルコール系溶媒が特に好適である。これら溶媒は単独でも用いることができるがこれらの混合溶媒としても使うことができる。

溶媒の使用量は、反応基質の溶解度及び経済性等により決定される。例えば、2-プロパノールを用いる場合は、基質濃度は1%以下の低濃度から基質だけの無溶媒に近い状態で行うことができるが、好ましくは20～50重量%で用いることができる。

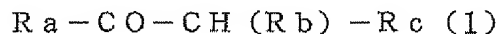
反応は、水素ガス又は水素を供与する化合物の存在下に行われる。水素ガスを用いる場合には、系内の水素圧力を1～200気圧、好ましくは3～100気圧の圧力下で行うのが望ましい。水素を供与する化合物としては、ヒドリド錯体や水素貯蔵合金等がある。

反応温度は、反応速度等を考慮して、 $-30 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは、 15°C から 100°C である。 $25^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ の室温付近でも実施する事ができる。反応は、反応基質濃度、温度、

圧力等の反応条件によって異なるが、通常、数分から10時間で完結する。

なお、前記一般式(2)で表される光学活性アミノアルコールを工業的に大量製造する場合においては、反応形式はバッチ式であっても連続式であってもよい。

また、本発明においては、原料である一般式(1)



で表わされる化合物のR bが



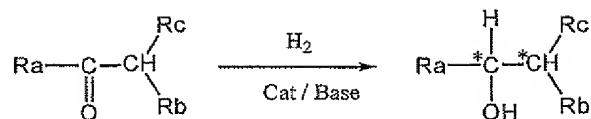
(ここで、r 1は、アルコキシ基、シクロアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリーールオキシ基を表わし、R 2、R 1'は前記と同じである。)の場合、対応するシン立体配置β-アミノアルコールが生成した後、更に閉環反応が進行し、オキサゾリジノン誘導体を生成する場合がある。

オキサゾリジノン誘導体が生成した場合は、酸または塩基等で処理することにより、シン立体配置β-アミノアルコールを得ることが出来る。

本発明により製造することができる一般式(2)で表される化合物、及び出発原料である一般式(1)で表される化合物の例を以下の表に示す。

表中、Meはメチル基、Etはエチル基、Prはプロピル基、Buはブチル基、Phはフェニル基を表す。

第1表



化合物No.	Ra	Rb	Rc
I-1	Ph	N(H)COPh	Me
I-2	Ph	N(H)COPh	Et
I-3	Ph	N(H)COPh	Pr
I-4	Ph	N(H)COPh	i-Pr
I-5	Ph	N(H)COPh	i-Bu
I-6	Ph	N(H)COPh	CH ₂ Ph
I-7	Ph	N(H)COPh	Ph
I-8	Ph	N(H)COPh	CH ₂ CH=CH ₂
I-9	CH ₂ =CH	N(CH ₃)COPh	Me
I-10	PhCH=CH	N(CH ₃)COPh	Me
I-11	Ph	N(CH ₃)COPh	Me
I-12	2-Me-Ph	N(CH ₃)COPh	Me
I-13	3-Me-Ph	N(CH ₃)COPh	Me
I-14	4-Me-Ph	N(CH ₃)COPh	Me
I-15	4-Cl-Ph	N(CH ₃)COPh	Me
I-16	4-MeO-Ph	N(CH ₃)COPh	Me
I-17	3-NO ₂ -Ph	N(CH ₃)COPh	Me
I-18	1-ナフチル	N(CH ₃)COPh	Me
I-19	2-ピリジル	N(CH ₃)COPh	Me
I-20	2-フリル	N(CH ₃)COPh	Me
I-21	3-ピラゾリル	N(CH ₃)COPh	Me
I-22	2-オキサゾリル	N(CH ₃)COPh	Me
I-23	2-チアゾリル	N(CH ₃)COPh	Me
I-24	2-イミダゾリル	N(CH ₃)COPh	Me
I-25	2-ピロリル	N(CH ₃)COPh	Me
I-26	2-チエニル	N(CH ₃)COPh	Me
I-27	ベンゾイミダゾール-2-イル	N(CH ₃)COPh	Me
I-28	Ph	N(CH ₃)COPh	Et
I-29	Ph	N(CH ₃)COPh	Pr
I-30	Ph	N(CH ₃)COPh	i-Pr
I-31	Ph	N(CH ₃)COPh	i-Bu

第1表(つづき)

化合物No.	Ra	Rb	Rc
I-32	Ph	N(CH ₃)COPh	CH ₂ Ph
I-33	Ph	N(CH ₃)COPh	Ph
I-34	Ph	N(CH ₃)COPh	CH ₂ CH=CH ₂
I-35	Ph	N(Et)COPh	Me
I-36	Ph	N(Et)COPh	Et
I-37	Ph	N(Et)COPh	Pr
I-38	Ph	N(Et)COPh	i-Pr
I-39	Ph	N(Et)COPh	i-Bu
I-40	Ph	N(Et)COPh	CH ₂ Ph
I-41	Ph	N(Et)COPh	Ph
I-42	Ph	N(Et)COPh	CH ₂ CH=CH ₂
I-43	Ph	N(Pr)COPh	Me
I-44	Ph	N(Pr)COPh	Et
I-45	Ph	N(Pr)COPh	Pr
I-46	Ph	N(Pr)COPh	i-Pr
I-47	Ph	N(Pr)COPh	i-Bu
I-48	Ph	N(Pr)COPh	CH ₂ Ph
I-49	Ph	N(Pr)COPh	Ph
I-50	Ph	N(Pr)COPh	CH ₂ CH=CH ₂
I-51	Ph	N(i-Pr)COPh	Me
I-52	Ph	N(i-Pr)COPh	Et
I-53	Ph	N(i-Pr)COPh	Pr
I-54	Ph	N(i-Pr)COPh	i-Pr
I-55	Ph	N(i-Pr)COPh	i-Bu
I-56	Ph	N(i-Pr)COPh	CH ₂ Ph
I-57	Ph	N(i-Pr)COPh	Ph
I-58	Ph	N(i-Pr)COPh	CH ₂ CH=CH ₂
I-59	Ph	N(CH ₂ Ph)COPh	Me
I-60	Ph	N(CH ₂ Ph)COPh	Et
I-61	Ph	N(CH ₂ Ph)COPh	Pr
I-62	Ph	N(CH ₂ Ph)COPh	i-Pr
I-63	Ph	N(CH ₂ Ph)COPh	i-Bu
I-64	Ph	N(CH ₂ Ph)COPh	CH ₂ Ph
I-65	Ph	N(CH ₂ Ph)COPh	Ph
I-66	Ph	N(CH ₂ Ph)COPh	CH ₂ CH=CH ₂
I-67	Ph	N(Ph)COPh	Me
I-68	Ph	N(Ph)COPh	Et
I-69	Ph	N(Ph)COPh	Pr

第1表(つづき)

化合物No.	Ra	Rb	Rc
I-70	Ph	N(Ph)COPh	i-Pr
I-71	Ph	N(Ph)COPh	i-Bu
I-72	Ph	N(Ph)COPh	CH ₂ Ph
I-73	Ph	N(Ph)COPh	Ph
I-74	Ph	N(Ph)COPh	CH ₂ CH=CH ₂
I-75	Ph	N(H)COCH ₃	Me
I-76	CH ₂ =CH	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-77	PhCH=CH	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-78	Ph	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-79	2-Me-Ph	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-80	3-Me-Ph	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-81	4-Me-Ph	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-82	4-Cl-Ph	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-83	4-MeO-Ph	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-84	3-NO ₂ -Ph	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-85	1-ナフチル	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-86	2-ピリジル	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-87	2-フリル	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-88	3-ピラゾリル	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-89	2-オキサゾリル	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-90	2-チアゾリル	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-91	2-イミダゾリル	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-92	2-ピロリル	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-93	2-チエニル	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-94	ベンゾイミダゾール-2-イル	N(CH ₃)COCH ₃	Me
I-95	Ph	N(CH ₃)COCH ₃	Et
I-96	Ph	N(CH ₃)COCH ₃	Pr
I-97	Ph	N(CH ₃)COCH ₃	i-Pr
I-98	Ph	N(CH ₃)COCH ₃	i-Bu
I-99	Ph	N(CH ₃)COCH ₃	CH ₂ Ph
I-100	Ph	N(CH ₃)COCH ₃	Ph
I-101	Ph	N(CH ₃)COCH ₃	CH ₂ CH=CH ₂
I-102	Ph	N(Et)COCH ₃	Me
I-103	Ph	N(Pr)COCH ₃	Me
I-104	Ph	N(i-Pr)COCH ₃	Me
I-105	Ph	N(i-Bu)COCH ₃	Me
I-106	Ph	N(CH ₂ Ph)COCH ₃	Me

第1表(つづき)

化合物No.	Ra	Rb	Rc
I-107	Ph	N(Ph)COCH ₃	Me
I-108	Ph	N(H)COH	Me
I-109	Ph	N(CH ₃)COH	Me
I-110	Ph	N(CH ₃)COH	Et
I-111	Ph	N(CH ₃)COH	Pr
I-112	Ph	N(CH ₃)COH	i-Pr
I-113	Ph	N(CH ₃)COH	i-Bu
I-114	Ph	N(CH ₃)COH	CH ₂ Ph
I-115	Ph	N(CH ₃)COH	Ph
I-116	Ph	N(CH ₃)COH	CH ₂ CH=CH ₂
I-117	Ph	N(Et)COH	Me
I-118	Ph	N(Pr)COH	Me
I-119	Ph	N(i-Pr)COH	Me
I-120	Ph	N(i-Bu)COH	Me
I-121	Ph	N(CH ₂ Ph)COH	Me
I-122	Ph	N(Ph)COH	Me
I-123	PhCH=CH	フタルイミドイル	Me
I-124	Ph	フタルイミドイル	Me
I-125	2-Me-Ph	フタルイミドイル	Me
I-126	3-Me-Ph	フタルイミドイル	Me
I-127	4-Me-Ph	フタルイミドイル	Me
I-128	4-Cl-Ph	フタルイミドイル	Me
I-129	4-MeO-Ph	フタルイミドイル	Me
I-130	3-NO ₂ -Ph	フタルイミドイル	Me
I-131	1-ナフチル	フタルイミドイル	Me
I-132	2-ピリジル	フタルイミドイル	Me
I-133	2-フリル	フタルイミドイル	Me
I-134	3-ピラゾリル	フタルイミドイル	Me
I-135	2-オキサゾリル	フタルイミドイル	Me
I-136	2-チアゾリル	フタルイミドイル	Me
I-137	2-イミダゾリル	フタルイミドイル	Me
I-138	2-ピロリル	フタルイミドイル	Me
I-139	2-チエニル	フタルイミドイル	Me
I-140	ベンゾイミダゾール-2-イル	フタルイミドイル	Me
I-141	Ph	フタルイミドイル	Et
I-142	Ph	フタルイミドイル	Pr

第1表(つづき)

化合物No.	Ra	Rb	Rc
I-143	Ph	フタルイミドイル	i-Pr
I-144	Ph	フタルイミドイル	i-Bu
I-145	Ph	フタルイミドイル	CH ₂ Ph
I-146	Ph	フタルイミドイル	Ph
I-147	Ph	フタルイミドイル	CH ₂ CH=CH ₂
I-148	Ph	N(CH ₃)COO(t-Bu)	Me
I-149	Ph	N(CH ₃)COO(t-Bu)	Et
I-150	Ph	N(CH ₃)COO(t-Bu)	Pr
I-151	Ph	N(CH ₃)COO(t-Bu)	i-Pr
I-152	Ph	N(CH ₃)COO(t-Bu)	i-Bu
I-153	Ph	N(CH ₃)COO(t-Bu)	CH ₂ Ph
I-154	Ph	N(CH ₃)COO(t-Bu)	Ph
I-155	Ph	N(CH ₃)COO(t-Bu)	CH ₂ CH=CH ₂
I-156	Ph	N(Et)COO(t-Bu)	Me
I-157	Ph	N(Pr)COO(t-Bu)	Me
I-158	Ph	N(i-Pr)COO(t-Bu)	Me
I-159	Ph	N(CH ₂ Ph)COO(t-Bu)	Me
I-160	Ph	N(Ph)COO(t-Bu)	Me
I-161	Ph	N(CH ₃)COOMe	Me
I-162	Ph	N(CH ₃)COOEt	Me
I-163	Ph	N(CH ₃)COO(Pr)	Me
I-164	Ph	N(CH ₃)COO(i-Pr)	Me
I-165	Ph	N(CH ₃)COOCH ₂ Ph	Me

発明を実施するための最良の形態：

以下の実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。尚、各実施例における物性の測定に用いた装置は次の通りである。

核磁気共鳴： ^1H NMR Varian GEMINI-300(300MHz)

旋光度：JASCO DIP-360

高速液体クロマトグラフィー：島津製作所 LC-10Advp & SPD-10Avp

ガスクロマトグラフィー：島津製作所 GC-17A & C-R7A Plus

実施例 1

シン-2-フタルイミドイル-1-フェニル-1-プロパノールの合成

100ml オートクレーブ中に2-プロパノール 40ml、 $[(\text{PPh}_3)_2\text{Ru}(\text{II})\text{Cl}_2(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)]$ 、3.8mg (0.005mmol)、1N-tBuOK/2-プロパノール溶液 0.25ml、及び2-フタルイミドイルプロピオフェノン 1.40g(5.0mmol)をアルゴン雰囲気下に入れ、水素を10気圧まで圧入した。30℃にて18時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルショートカラム（溶離液=ジエチルエーテル）に付し、溶離液を減圧濃縮し、2-フタルイミドイル-1-フェニル-1-プロパノール 1.43g を得た。ジアステレオ異性体（ジアステレオマー）の生成比とそれらの相対配置は ^1H -NMR スペクトル分析において末端メチル基のケミカルシフト値から決定できる（特開昭 50-137911：シン異性体 $\delta = 1.47$ 、アンチ異性体 $\delta = 1.40$ ）。ジアステレオマー比は 3.5 : 1.1（ジアステレオ異性体過剰率 9.4%de）であり、主生成物はシン異性体であった。

実施例 2

光学活性-2-フタルイミドイル-1-フェニル-1-プロパノールの合成

100ml オートクレーブ中に2-プロパノール 10ml、トルエン 4ml、 $[(\text{S})\text{-Xylylbinap}]\text{Ru}(\text{II})\text{Cl}_2[(\text{S},\text{S})\text{DPEN}]$ 5.6mg (0.005mmol)、0.5N-tBuOK/2-プロパノール溶液 2.0ml、及び2-フタルイミドイルプロピオフェノン 1.40g(5.0mmol)をアルゴン雰囲気下に金属製オートクレーブに入れ、水素を100気圧まで圧入した。25℃にて18時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルショートカラム（溶離液=ジエチルエーテル）に付し、溶離液を減圧濃縮し、2-フタルイミドイル-1-フェニル-1-プロパノール 1.11g（収率 7

9%)を得た。実施例1と同様に $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにより、シン異性体：アンチ異性体比は22.6 : 1 (92%de)であった。

これらのジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝8／2）により主生成物を分離した。この旋光度が $[\alpha]_D^{31} = +43.3^\circ$ ($c=1.00$, アセトン)であることから、主生成物は表題の構造の化合物であることを確認した (J. Prakt. Chem., 332, 307 (1990).)。このものをHPLCで測定したところ光学活性体過剰率は96%ee（カラム：Daicel Chiralcel OJ、移動相；ヘキサン：エタノール＝15 : 1）であった。

実施例3

光学活性-1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)1-プロパノールの合成

アルゴン雰囲気下、 $[(S)\text{-Xylylbinap}]\text{Ru(II)Cl}_2[(S,S)\text{DPEN}]$ の0.001N イソプロパノール溶液0.5ml (0.0005mmol)を入れた簡易型オートクレーブ（容量100ml）にイソプロパノール1mlと0.5N-tBuOK/2-プロパノール溶液0.25ml (0.125mmol)を添加して10分間攪拌した。これに1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)プロパン-1-オン (1.34g ; 5.01mmol)のイソプロパノール溶液(5ml)を加え、水素を12気圧で圧入した。25℃にて18時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルショートカラム（溶離液＝ジエチルエーテル）に付し溶離液を減圧濃縮し、1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)1-プロパノール4.98g (収率99%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル分析の結果、シン異性体のみが生成していた (syn 異性体 $\delta=1.47$, anti 異性体 $\delta=1.40$)。光学純度をHPLCで測定したところ98%ee（カラム：Daicel Chiralcel OJ、移動相；ヘキサン：エタノール＝3 : 1）であった。

実施例4

光学活性-シン-1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-4-メチルペンタン-1-オールの合成

アルゴン雰囲気下、1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-4-メチルペンタン-1-オン (150mg ; 0.485mmol)と $(P(3,5\text{-xylyl})_3)_2\text{Ru(II)Cl}_2[(S,S)\text{-DPEN}]$ 5.4mg (0.005mmol)のイソプロパノール溶液5mlを入れた簡易型オートクレーブ（容量100ml）に0.5N-tBuOK

／2-プロパノール溶液 0.5ml (0.125mmol) を加え、水素を 10 気圧で圧入した。25℃にて65時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルショートカラム（溶離液＝ジエチルエーテル）に付した。溶離液を減圧濃縮し、1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-4-メチルペンタン-1-オール 86.7mg（収率 57%）を得た。ジアステレオマー比は¹H-NMR スペクトルにおいて N-メチル基のケミカルシフト値から決定でき（syn 異性体 $\delta = 3.12\text{ppm}$ 、anti 異性体 $\delta = 2.66\text{ppm}$ ）、シン異性体のみが生成していた。光学純度を HPLC で測定した結果、84 %ee（カラム：Daicel Chiralcel OJ、移動相；ヘキサン：エタノール＝40:1）であった。

参考例 1

光学活性-トランス-3,4-ジメチル-5-フェニル-2-オキサゾリジノンの合成

アルゴン雰囲気下、2-(N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ) プロピオフェノン (590mg ; 2.24mmol) と [(S)-Xylylbinap]Ru(II)Cl₂[(S,S)DPEN] (12.5mg ; 0.011mmol) をイソプロパノール 5ml に溶解させた。この溶液と 0.5N-*t*BuOK/2-プロパノール溶液 1.1ml (0.56mmol) を簡易型オートクレーブ（容量 100ml に入れ、水素を 12 気圧で圧入した。室温で 16 時間攪拌後、反応溶液をセライトろ過・減圧濃縮して 3,4-ジメチル-5-フェニル-2-オキサゾリジノンを得た (374mg ; 1.96mmol)。ジアステレオマー比は、¹H-NMR スペクトルにおいて 4 位のメチル基のケミカルシフト値から決定でき（アンチ異性体 $\delta = 1.38\text{ppm}$ 、シン異性体 $\delta = 0.56\text{ppm}$ ）、アンチ異性体のみ(>99%de)であった。光学純度をガスクロマトグラフィー（カラム：ジーエルサイエンス社 CP CHRASIL-DEX CB $\phi 0.25\text{mm} \times 25\text{m}$ ）にて測定した結果、99 %ee であった。

産業上の利用可能性：

本発明によれば、医薬品の合成中間体として有用なシン立体配置を有する β -アミノアルコール類をラセミ体、光学活性体いずれも高選択的、高収率かつ工業的に有利に製造することができる。

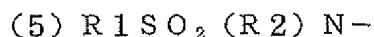
請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1)



〔式中、 R_a 、 R_c は、同一又は相異なって、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールオキシ基をそれぞれ表す。

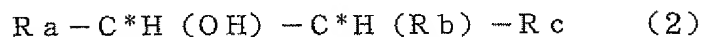
R_b は、下記の一般式 (3)、(4)、(5)、(6) のいずれかの基を表す。



(ここで、 R_1 、 R_1' 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルコキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールオキシ基をそれぞれ表し、又、 R_1 と R_2 若しくは R_1 と R_1' は結合して、5～8員の含窒素ヘテロ環を形成してもよい。

ただし、 R_2 が水素原子の場合は、 R_1 はアルコキシ基、シクロアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基ではない。)]

で表されるラセミ体の α -アミノカルボニル化合物類に遷移金属化合物及び塩基の存在下に水素あるいは水素を供与する化合物を作用させることを特徴とする、一般式 (2)



(式中、 R_a 、 R_b 及び R_c は前記と同じ意味を表し、 C^* は不斉炭素原子を表す。)

で表されるシン立体配置を有する β -アミノアルコールの製造方法。

前記遷移金属化合物が、均一系水素化触媒である、請求項1及び2記載のシン立体配置を有するβ-アミノアルコール類の製造方法。

2. 前記均一系水素化触媒が、一般式(7)



(式中、Maは、第VIII族金属原子を表し、

X、Yは、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、水酸基又はアルコキシ基を表し、

P_xは、ホスフィン配位子を表し、

N_xは、アミン配位子を表し、

m、nは0又は1～4の整数を表す。)

で表される遷移金属錯体である、

請求項1記載のシン立体配置を有するβ-アミノアルコール類の製造方法。

4. 前記塩基が、一般式(8)



(式中、Mbは、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表し、Zは、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、メルカプト基、芳香族基、又はCO₃基を表し、m'、n'は1～3の整数を表す。)

で表される化合物である請求項1記載のシン立体配置を有するβ-アミノアルコール類の製造方法。

5. 前記遷移金属化合物が光学活性遷移金属化合物であることを特徴とする請求項1ないし請求項4記載のシン立体配置を有する光学活性β-アミノアルコールの製造方法。

6. 前記遷移金属化合物を構成する配位子P_xもしくはN_xの少なくとも一方が光学活性体であることを特徴とする請求項1ないし請求項4記載のシン立体配置を有する光学活性β-アミノアルコールの製造方法。

7. 前記遷移金属化合物が光学不活性であることを特徴とする請求項1ないし請求項4記載のシン立体配置を有するラセミ体のβ-アミノアルコールの製造方法。

8. 前記遷移金属化合物を構成する配位子P_x及びN_xがともに光学不活性であることを特徴とする請求項1ないし請求項4記載のシン立体配置を有するラセミ体のβ-アミノアルコ

ールの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C213/00, C07C215/08, C07C231/18, C07C233/18, C07C233/73, C07B61/00, C07D209/48, C07D333/20, C07D401/06, C07D405/06, C07D413/06, C07D403/06, C07D409/06, C07D417/06, C07D235/16, C07D263/30, C07D207/335, C07D307/52, C07D213/40, C07D277/24, C07D231/12, B01J31/34 // C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C, C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT.

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	JP 10-236986 A (Japan Science and Technology Corporation), 08 September, 1998 (08.09.98), especially, Claims; Par. No. [0059] (Family: none)	1-8
Y	JP 11-189558 A (Japan Science and Technology Corporation), 13 July, 1999 (13.07.99), especially, Claims (Family: none)	1-8
Y	JP 6-80617 A (Takasago International Corporation), 22 March, 1994 (22.03.94), especially, Claims	1-8
Y	NOYORI, R. et al., "Stereoselective Hydrogenation via Dynamic Kinetic Resolution", J. Am. Chem. Soc., (1989), Vol.111, No.25, pages 9134 to 9135	1-8
Y	GENET, J.R. et al., "Asymmetric Synthesis. Practical production of D and L threonine. Dynamic kinetic resolution in rhodium and ruthenium catalyzed hydrogenation of 2-acylamino-3-oxobutyrate",	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 01 August, 2001 (01.08.01)	Date of mailing of the international search report 14 August, 2001 (14.08.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05941

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	Tetrahedron Asymmetry, (1991), Vol.2, No.7, pages 555 to 567 WO 00/41997 A1 (Nippon Soda Co., Ltd.), 20 July, 2000 (20.07.00), Claims (Family: none)	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C213/00, C07C215/08, C07C231/18, C07C233/18, C07C233/73, C07B61/00, C07D209/48, C07D333/20, C07D401/06, C07D405/06, C07D413/06, C07D403/06, C07D409/06, C07D417/06, C07D235/16, C07D263/30, C07D207/335, C07D307/52, C07D213/40, C07D277/24, C07D231/12, B01J31/34 // C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C, C07D

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, Y	JP 10-236986 A (科学技術振興事業団) 8.9月.1998 (08.09.98), 特に特許請求の範囲, 第[0059]段 (ファミリーなし)	1-8
Y	JP 11-189558 A (科学技術振興事業団) 13.7月.1999 (13.07.99), 特に特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-8
Y	JP 6-80617 A (高砂香料工業株式会社) 22.3月.1994 (22.03.94), 特に特許請求の範囲	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

引用文献のカテゴリー
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.08.01

国際調査報告の発送日

14.08.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4 H

9 4 5 0

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	NOYORI, R. et al, Stereoselective Hydrogenation via Dynamic Kinetic Resolution, J. Am. Chem. Soc., 1989, Vol. 111, No. 25, pages 9134-9135	1-8
Y	GENET, J.R. et al, ASYMMETRIC SYNTHESIS. PRACTICAL PRODUCTION OF D AND L THREONINE. DYNAMIC KINETIC RESOLUTION IN RHODIUM AND RUTHENIUM CATALYZED HYDROGENATION OF 2-ACYLAMINO-3-OXOBUTYRATES, Tetrahedron Asymmetry, 1991, Vol. 2, No. 7, pages 555-567	1-8
P, X	WO 00/41997 A1 (日本曹達株式会社) 20.7月.2000 (20.07.00), 特に請求の範囲 (ファミリーなし)	1-8